

## ФАКТОРИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ЕФЕКТИВНІСТЬ ТРЬОХКОМПОНЕНТНОГО РЕЖИМУ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С, ІНФІКОВАНИХ HCV 3-ГО ГЕНОТИПУ

І.В. Соляник, Ж.Б. Клименко, С.В. Федорченко, Т.Л. Мартинович, О.В. Ляшок,  
В.І. Янченко, В. А. Резник

ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського  
НАМН України», м. Київ, Україна

**Зв'язок з авторами:** Соляник Ірина Віталіївна, співробітник відділення вірусних гепатитів Інституту епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України; тел.: 067 440 18 94; E-mail: irasolei@gmail.com

У статті наведені дані про проведений аналіз ефективності лікування хворих на ХГС трьохкомпонентним режимом терапії ПЕГ+РИБ+СОФ, що дозволило досягти стійкої вірусологічної відповіді у 98,5% хворих, інфікованих HCV 3-го генотипу. Встановлено, що вірогідність досягнення не залежить від статі, віку, неуспіху попередньої терапії, вірусологічного навантаження, ступеня фіброзу. Найбільш значущим фактором досягнення стійкої вірусологічної відповіді у хворих з 3-ім генотипом HCV є поліморфізм гена ІІ-28В.

**Ключові слова:** HCV-інфекція, хронічний гепатит С, фіброз печінки, інтерлейкін 28В, пегільований інтерферон, генотип 3, рибавірин, софосбувір.

## ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРЕХКОМПОНЕНТНОГО РЕЖИМА ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С, ИНФИЦИРОВАННЫХ HCV 3-ГО ГЕНОТИПА

И.В. Соляник, Ж.Б. Клименко, С.В. Федорченко, Т.Л. Мартынович,  
О.В. Ляшок, В.И. Янченко, В.А. Резник

ГУ «Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского НАМН Украины», г. Киев, Украина

В статье приведены данные о проведенном анализе эффективности лечения больных ХГС трехкомпонентным режимом терапии ПЕГ+РИБ+СОФ, позволяющим достичь стойкого вирусологического ответа у 98,5% больных, инфицированных HCV 3-го генотипа. Установлено, что вероятность результата не зависит от пола, возраста, неэффективности предыдущей терапии, вирусологической нагрузки, степени фиброза. Наиболее значущим фактором достижения стойкого вирусологического ответа у больных с 3-им генотипом HCV является полиморфизм гена ІІ-28В.

**Ключевые слова:** HCV-інфекція, хронічний гепатит С, фіброз печени, інтерлейкін 28В, пегілірований інтерферон, генотип 3, рибавирин, софосбувир.

## FACTORS INFLUENCING THE EFFICACY OF THREE-COMPONENT THERAPY TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS C PATIENTS INFECTED WITH GENOTYPE 3 HCV

I.V. Solyanik, Z.B. Klimenko, S.V. Fedorchenko, T.L. Martynovich, O.V. Lyashok, V.I. Yanchenko, V.A. Reznik

GU "Institute of Epidemiology and Infectious Diseases named after L.V. Hromashvskyi, National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

The analysis of treatment efficacy of patients with chronic hepatitis C with three-component PEG + RIB + SOF treatment regimen has been conducted, which made possible to achieve SVR in 95.3% of patients with genotype 3 chronic hepatitis C. It was established that the probability of achievement does not depend on gender, age, failure, previous therapy, virological load, and fibrosis. The most significant predictive factors of SVR achievement in patients with genotype 3 HCV is the polymorphism of gene IL - 28B.

**Вступ.** Інфікованість вірусом гепатиту С (HCV), за даними різних авторів, становить від 200 млн. до 1 млрд. людей планети, серед яких ознаки хронічного гепатиту С (ХГС) відмічаються не менше, ніж у 350 млн. осіб. Від наслідків ХГС щорічно помирає приблизно 10 млн. хворих. Захворюваність на ХГС постійно зростає [1,2]. Хвороба має прогресуючий характер, призводить до формування фіброзу, цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми [3]. Сучасні досягнення з вірусології і генетики відкривають нові можливості для вдосконалення діагностики та оптимізації лікування хворих на ХГС [4-7].

Комбінована терапія пегільованим інтерфероном та рибавирином до недавнього часу була стандартом

лікування хворих на хронічний гепатит С. Ефективність лікування досягала 54-56%, що складало для пацієнтів з 1 генотипом – 40-50% та 70-80% для пацієнтів з генотипами 2/3 [6]. Дослідження останніх років показали, що певний вплив на результат лікування, а також можливість самостійного одужання при зараженні HCV, мали генетичні фактори, а саме – поліморфізм гена інтерлейкіну-28В (IL-28В) [8,9]. Для оцінки прогнозу HCV-інфекції найчастіше використовувались два основних SNP (single nucleotide polymorphism) гена IL28В: rs12979860 (алелі - CC, CT, TT) та rs8099917 (TT, TG, GG).

У декількох міжнародних дослідженнях було продемонстровано, що

алель CC rs12979860 SNP IL-28B є вагомим предиктором більш значного зниження концентрації РНК-НСV у сироватці крові протягом перших 24-х годин ПВТ (протівірусної терапії) [10]. Досягнення швидкої вірусологічної відповіді також було асоційовано з алелями CC rs12979860 та TT rs8099917 SNP IL-28B [11]. Наразі світова медицина застосовує у лікуванні ХГС протівірусні препарати прямої дії (ДАА), прагнучи до підвищення ефективності лікування, скорочення його тривалості та зменшення кількості побічних ефектів [12,13].

Мета нашого дослідження – оцінити ефективність трьохкомпонентного режиму протівірусної терапії у пацієнтів, інфікованих 3-м генотипом НCV, а також дослідити фактори, що впливають на досягнення стійкої вірусологічної відповіді (СВВ).

#### Матеріали і методи

В дослідженні були задіяні хворі на ХГС з 3-м генотипом НCV, які отримували безкоштовно трьохкомпонентну протівірусну терапію, згідно державної програми, такими препаратами: пегільований інтерферон

альфа 2-а (ПЕГ), рибавірин (РИБ), софосбувір (СОФ) впродовж 12 тижнів. До аналізу залучались такі показники:

- ступінь фіброзу печінки за Metavir;
- вірусне навантаження (метод ПЛР кількісний) на початку терапії;
- стать і вік пацієнтів;
- поліморфізм гена IL 28B;
- наявність невідлого попереднього досвіду протівірусної терапії;
- визначення РНК НCV (метод ПЛР якісний) через 12 тижнів після завершення терапії (СВВ).

Кількість хворих, інфікованих 3-м генотипом НCV, склала 133 особи – 33,8 % від загальної кількості пацієнтів, що отримували ПЕГ+РИБ+СОФ впродовж 12 тижнів. За гендерною ознакою хворі розподілились (рис.1) таким чином:

- жінки – 35 осіб (26%),
- чоловіки – 98 осіб (74%).

Середній вік пацієнтів досліджуваної групи становив  $43,06 \pm 0,86$ . При цьому наймолодшій особі було 20 років, найстаршій – 70 років. Для оцінки ефективності протівірусної терапії залежно від віку, було сформовано дві вікові групи (рис. 2):

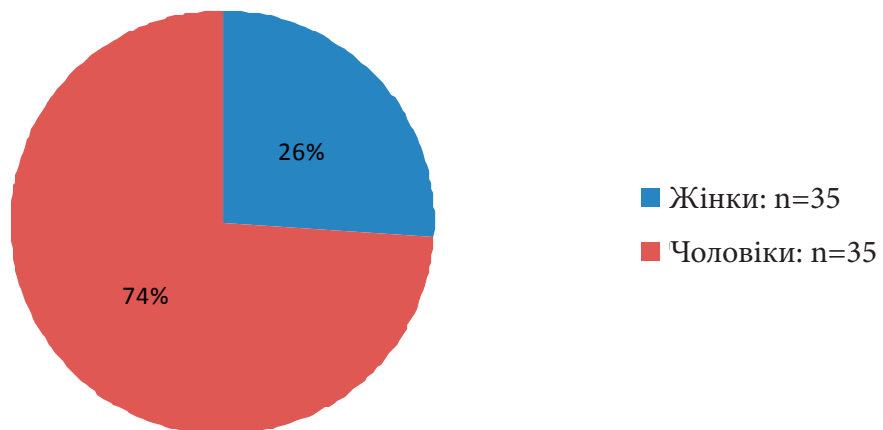


Рисунок 1. Розподіл хворих за гендерною ознакою

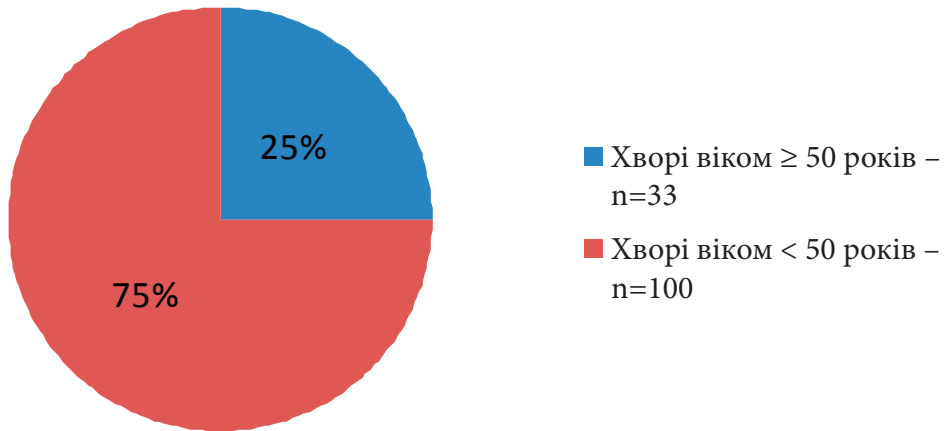


Рисунок 2. Розподіл хворих за віком

- хворі віком < 50 років – 100 осіб (75%);
- хворі віком ≥ 50 років – 33 особи (25%).

За ступенем фіброзу (Metavir) також було сформовано дві групи (рис. 3):

- з мінімальним ступенем фіброзу  $F_{0-2}$  – 70 осіб (53%);
- з високим ступенем фіброзу  $F_{3-4}$  – 63 особи (47%).

В залежності від рівня вірусного навантаження також сформовані дві групи (рис.4):

- з високим рівнем вірусного навантаження ≥ 2 млн МО/мл – 44 особи (33%);
- з низьким рівнем вірусного навантаження < 2 млн МО/мл – 89 осіб (67%).

Залежно від наявності або відсутності попереднього досвіду противи-

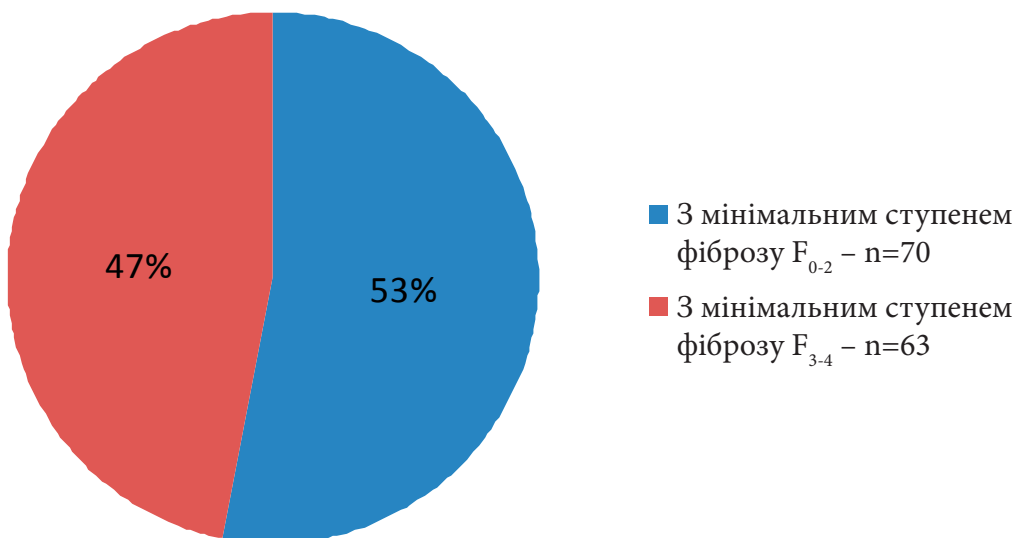


Рисунок 3. Розподіл хворих за ступенем фіброзу

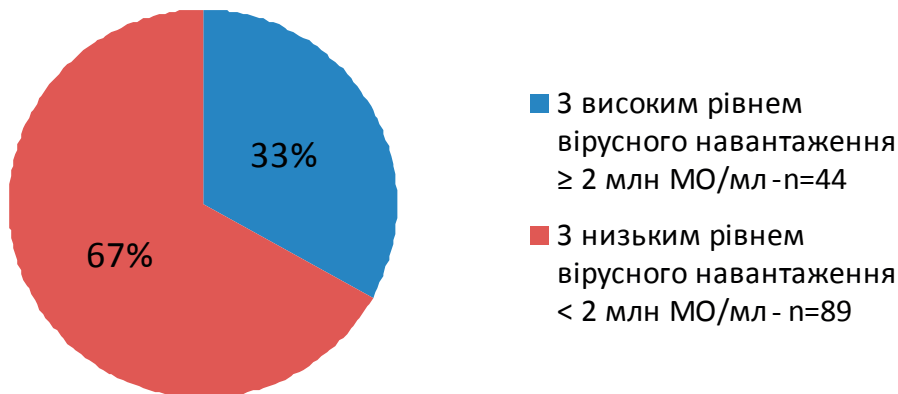


Рисунок 4. Розподіл хворих в залежності від рівня вірусного навантаження

русної терапії хворих розділили на дві групи (рис.5):

- наївні пацієнти – 110 осіб (83%);
- з попереднім досвідом протівірусної терапії – 23 особи (17%).

Поліморфізм гена IL28B визначався за двома генетичними варіаціями (алелями): rs60 та rs17. За алелю rs60 варіант CC визначався у 50 осіб (37,6%), варіант CT – у 58 осіб (43,6%), варіант TT – у 25 осіб (18,8%).

За алелю rs17 варіант TT визначався у 41 особи (31%), варіант TG – у 52 осіб (39%), варіант GG – у 40 осіб (30%); (рис. 6).

За алелю rs17 варіант TT визначався у 41 особи (31%), варіант TG – у 52 осіб (39%), варіант GG – у 40 осіб (30%) (рис.7).

#### Результати дослідження та їх обговорення

Зі 133 пацієнтів з 3-м генотипом HCV, що отримували трьохкомпонентну протівірусну терапію (ПЕГ+РИБ+СОФ) впродовж 12 тижнів, стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) досягнув 131 пацієнт (98,5%). В одного пацієнта (0,75%) зафіксовано рецидив і ще один пацієнт (0,75%) не відповів на терапію (рис. 8).

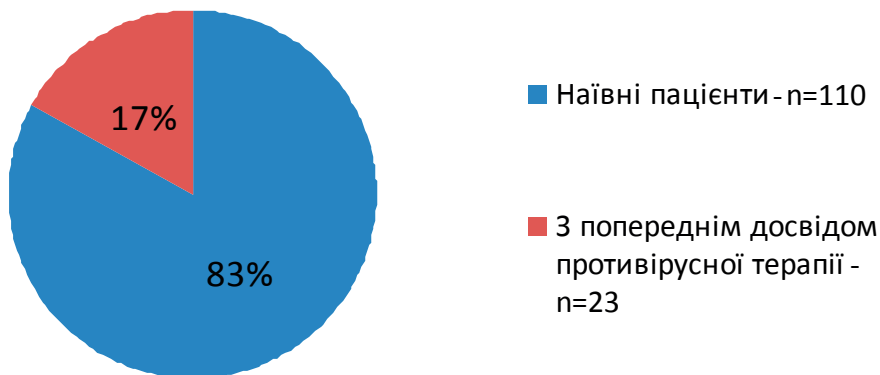


Рисунок 5. Розподіл хворих залежно від наявності або відсутності попереднього досвіду протівірусної терапії

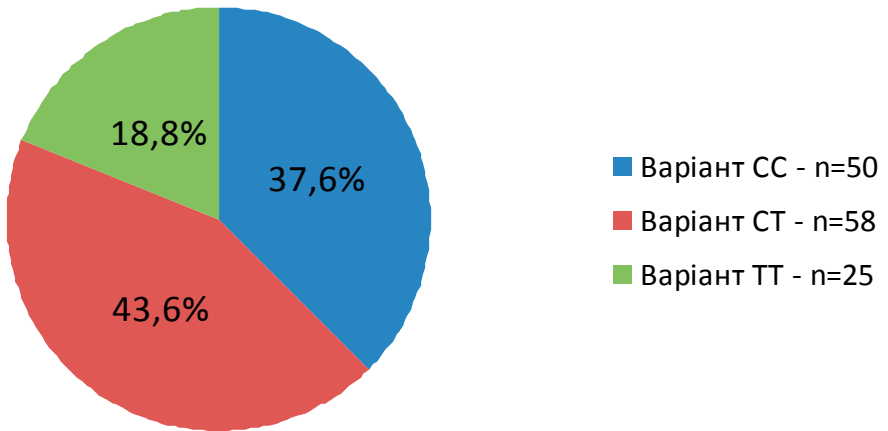


Рисунок 6. Розподіл варіантів агелі rs60 IL28-B

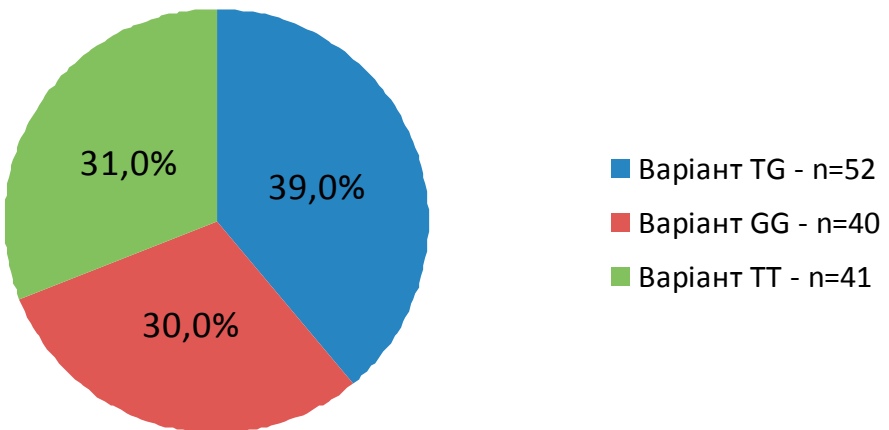


Рисунок 7. Розподіл варіантів агелі rs17 IL28-B

Індукція СВВ не залежить від статі пацієнтів (рис. 9).

Достовірність різниці показників між групами оцінювалась за критерієм t. Критерій  $t = 1$ , тобто різниця в індукції СВВ серед двох груп – випадкова, недостовірна. Отже індукція СВВ не залежить від статі пацієнтів.

Вплив віку пацієнтів наведений на рис. 10.

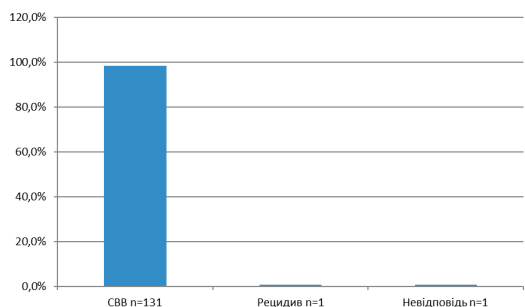


Рисунок 8. Результати лікування пацієнтів з 3-м генотипом HCV

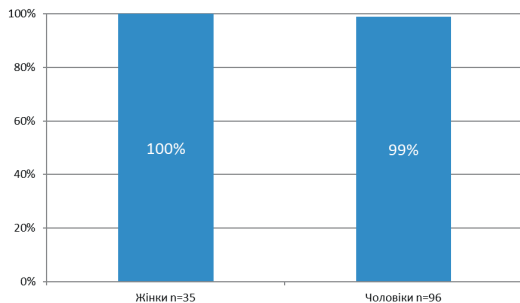


Рисунок 9. Індукція СВВ в залежності від статі пацієнтів

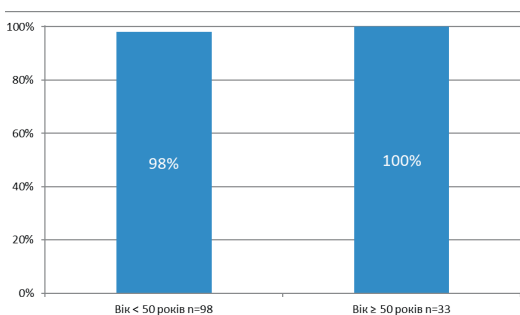


Рисунок 10. Індукція СВВ в залежності від віку пацієнтів

Індукція СВВ не залежить від віку пацієнтів та ступеня фіброзу (рис. 11)

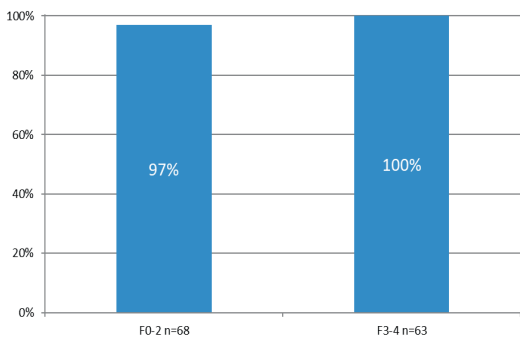


Рисунок 11. Індукція СВВ в залежності від ступеня фіброзу печінки

Критерій  $t = 1,5$ , тобто різниця в показниках між групами - недостовірна.

Індукція СВВ не залежить і від рівня вірусного навантаження (рис. 12)

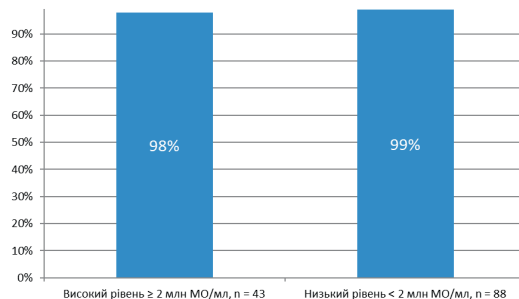


Рисунок 12. Індукція СВВ в залежності від рівня вірусного навантаження

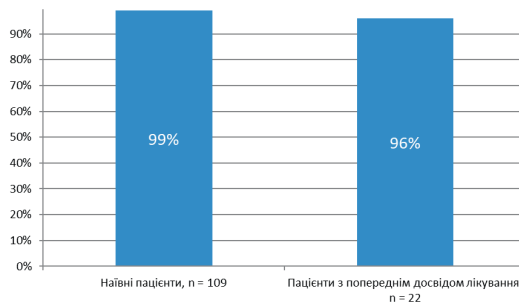


Рисунок 13. Індукція СВВ залежно від наявності або відсутності попереднього досвіду противірусної терапії

та досвіду попередньої противірусної терапії (рис.13).

Критерій  $t = 1$ , тобто різниця в показниках між групами – недостовірна.

Критерій  $t = 1,5$ , тобто різниця в показниках між групами – недостовірна.

По наших даних індукція СВВ не залежить від наявності або відсутності попереднього досвіду противірусної терапії (рис. 14).

Всі пацієнти, що мали алель rs60 IL28B, незалежно від її варіантів, досягли СВВ.

Вплив поліморфізму гена на досягнення СВВ наведений на рис. 15.

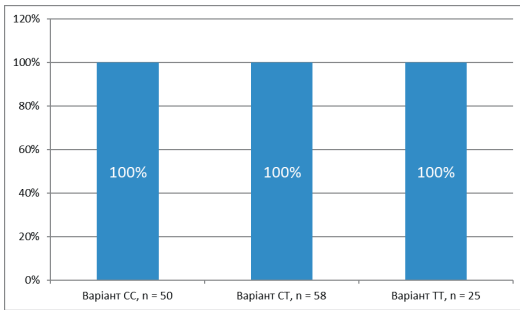


Рисунок 14. Індукція СВВ в залежності від поліморфізму гена IL28B за алеллю rs17

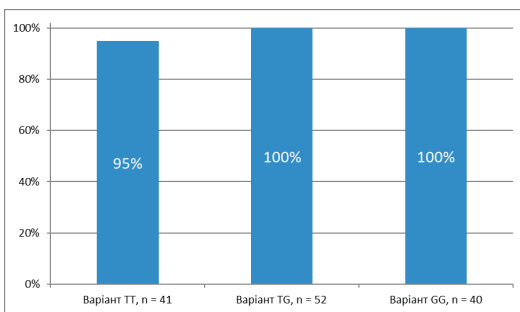


Рисунок 15. Індукція СВВ в залежності від поліморфізму гена IL28B за алеллю rs17

Варіант TT за алеллю rs17 впливає на індукцію СВВ негативно – знижує

вірогідність досягнення СВВ. Всі пацієнти, що не досягли СВВ, мали варіант TT за алеллю rs17.

#### Висновки:

1. Трьохкомпонентний режим протівірусної терапії ПЕГ+РИБ+СОФ впродовж 12 тижнів є високоефективним у хворих з 3-м генотипом HCV. Стійкої вірусологічної відповіді досягають 98,5% пролікованих пацієнтів.

2. Такі фактори як стать, вік пацієнта, ступінь фіброзу печінки, вірусне навантаження, наявність або відсутність попереднього досвіду протівірусної терапії не впливають на індукцію стійкої вірусологічної відповіді.

3. Поліморфізм гена IL28B є фактором, що впливає на індукцію СВВ. Варіант TT за алеллю rs17 негативно впливає на ефективність лікування – знижує вірогідність досягнення стійкої вірусологічної відповіді.

#### Література

1. Голубовская О.А. Международные усилия в преодолении эпидемии гепатита С и место Украины в глобальной стратегии ВОЗ по элиминации гепатитов в Европе // Гепатология 3(41).- 2018.-С.6-12.
2. Голубовская О.А. Украина на пути элиминации вирусных гепатитов в Европе: достижения и перспективы // Клиническая инфектология и паразитология. - 2017.- том 6, №3. С. 270-275.
3. Федорченко С.В. Хроническая HCV - инфекция. - К., Медицина, 2010. - 272 с.
4. Lindenbach BD, Rice CM. Unravelling hepatitis C virus replication from genome to function. Nature 2005; 436: 933-938. <http://dx.doi.org/10.1038/nature04077>.
5. Simmonds P. The origin of hepatitis C virus. Curr Top Microbiol Immunol. 2013; 369: 1-15. [http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-27340-7\\_1](http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-27340-7_1).
6. Kuiken C, Simmonds P. Nomenclature and numbering of the hepatitis C virus. Methods Mol Biol 2009; 510: 33-53. [http://dx.doi.org/10.1007/978-1-59745-394-3\\_4](http://dx.doi.org/10.1007/978-1-59745-394-3_4).
7. Федорченко С.В. Хроническая HCV-инфекция: монография / К. :ВСИ (Медицина), 2010. – 272 с.
8. Козина А.Н. Возможности персонифицированного подхода к лечению гепатита С на основании разработанных генетических тестов определения варианта полиморфизма гена ИЛ-28В/А.Н. Козина, Д.Д., Е.А. Климова, Е.В. Пыпкина // Медицинский научно-практический журнал «Лечащий врач». – 2011. - №10/11. - С. 23-27.



9. Телегін Д.Є. Інтерферон – опосередкована регресія фіброзу під час противірусної терапії хронічного гепатиту С при різних варіантах поліморфізму гена IL28B / Д.Є. Телегін, В.М. Козько, О.Є. Бондар, Г.М. Дубінська, Є.Н.Минак, М. Мунтеану // Актуальна інфектологія. -2014.-№1(2).- С.14-18.

10. Interleukin-28B genetic variants and hepatitis virus infection by different viral genotypes / M. A Montes-Cano, J. R Garcia-Lozano, C. Abad-Molina [et al.] // Hepatology. – 2010. – № 52. – P.33-37.

11. A polymorphism near IL-28B is associated with spontaneous clearance of acute hepatitis C virus and jaundice / H. L. Tillmann, A. J. Thompson, K. Patel [et al.] // Gastroenterology. – 2010. – № 139. – P.1586-1592.

12. Bachofner J.A. Excellent outcome of direct antiviral treatment for chronic hepatitis C in Switzerland / J.A.Bachofner, P.V. Valli, J. Bergamin [ et al.] // Swiss Med. Wkly.- 2018.- Vol. 148, №1.- P. 45-50.

13. Zimmermann R. Real-world treatment for chronic hepatitis C infection in Germany: analyses from drug prescription date 2010-2015/ R.Zimmermann, C.Kollan, P.Inqiliz [ et al.] // J. Hepatol.- 2017.-Vol .67,№ 1.- P. 15-22.